

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete
Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete
Incesync 25 mg/30 mg filmom obložene tablete
Incesync 25 mg/45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 12,5 mg alogliptina i 30 mg pioglitazona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 121 mg laktoze (u obliku hidrata)

Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 12,5 mg alogliptina i 45 mg pioglitazona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 105 mg laktoze (u obliku hidrata)

Incesync 25 mg/30 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 25 mg alogliptina i 30 mg pioglitazona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 121 mg laktoze (u obliku hidrata)

Incesync 25 mg/45 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 25 mg alogliptina i 45 mg pioglitazona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 105 mg laktoze (u obliku hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete

Okrugle (promjera približno 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete boje breskve s oznakama „A/P“ i „12,5/30“ otisnutim crvenom tintom na jednoj strani.

Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete

Okrugle (promjera približno 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete, blijedo crvene boje s oznakama „A/P“ i „12,5/45“ otisnutim crvenom tintom na jednoj strani.

Incesync 25 mg/30 mg filmom obložene tablete

Okrugle (promjera približno 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete boje breskve s oznakama „A/P“ i „25/30“ otisnutim sivom tintom na jednoj strani.

Incesync 25 mg/45 mg filmom obložene tablete

Okrugle (promjera približno 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete crvene boje s oznakama „A/P“ i „25/45“ otisnutim sivom tintom na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Incesync je indiciran kao druga ili treća linija liječenja odraslih bolesnika u dobi od 18 godina i starijih sa šećernom bolešću tipa 2:

- kao dodatak dijeti i tjelovježbi za poboljšanje kontrole glikemije u odraslih bolesnika (posebice onih s prekomjernom tjelesnom težinom) u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola samo pioglitazonom, a u kojih metformin nije prikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošljivosti.
- u kombinaciji s metforminom (tj. trojna kombinirana terapija), kao dodatak dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje kontrole glikemije u bolesnika (posebice onih s prekomjernom tjelesnom težinom) u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola maksimalnom podnošljivom dozom metformina i pioglitazona.

Dodatno, Incesync može zamijeniti zasebne tablete alogliptina i pioglitazona u onih odraslih bolesnika u dobi od 18 godina i starijih sa šećernom bolešću tipa 2 koji se već liječe tom kombinacijom.

Bolesnike treba ponovo pregledati 3 do 6 mjeseci nakon početka terapije Incesyncom, kako bi se procijenilo imaju li odgovarajući odgovor na liječenje (tj. sniženje HbA1c). U bolesnika u kojih ne nastupi odgovarajući odgovor, Incesync treba obustaviti. S obzirom na moguće rizike produljene terapije pioglitazonom, liječnici koji propisuju lijek trebaju i dalje rutinski procjenjivati da je korist liječenja Incesyncom održana (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za različite režime doziranja Incesync je dostupan kao filmom obložene tablete u jačinama od 25 mg/30mg, 25 mg/45 mg, 12,5 mg/30 mg i 12,5 mg/45 mg.

Odrasli (≥ 18 godina starosti)

Dozu Incesynca treba individualno odrediti na temelju trenutnog režima liječenja svakog bolesnika.

Za bolesnike koji ne podnose metformin ili kojima je metformin kontraindiciran, a neodgovarajuće su kontrolirani samim pioglitazonom, preporučena doza Incesynca je jedna tableta od 25 mg/30 mg ili 25 mg/45 mg jedanput na dan, ovisno o dozi pioglitazona koju bolesnik već uzima.

Za bolesnike neodgovarajuće kontrolirane dvojnomo terapijom pioglitazonom i maksimalnom podnošljivoj dozom metformina, dozu metformina treba održati jednakom, a Incresync primijeniti istodobno. Preporučena doza je jedna tableta od 25 mg/30 mg ili 25 mg/45 mg jedanput na dan, ovisno o dozi pioglitazona koju bolesnik već uzima.

Nužan je oprez kada se alogliptin primjenjuje u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom jer je primijećen povećani rizik od hipoglikemije s ovom trojnom terapijom (vidjeti dio 4.4). U slučaju hipoglikemije treba razmotriti nižu dozu tiazolidindiona ili metformina.

Za bolesnike koji se prebacuju sa zasebnih tableta alogliptina i pioglitazona, i alogliptin i pioglitazon trebaju se dozirati prema dnevnoj dozi koju bolesnik već uzima.

Maksimalna preporučena dnevna doza od 25 mg alogliptina i 45 mg pioglitazona ne smije se prekoračiti.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na dob (vidjeti dio 4.4). Međutim, u bolesnika uznapredovale dobi doziranje alogliptina treba biti konzervativno zbog moguće smanjene funkcije bubrega u toj populaciji.

Oštećenje bubrega

Za bolesnike s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >50 do ≤ 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze Incresynca (vidjeti dio 5.2).

Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 do ≤ 50 ml/min) potrebno je primijeniti polovicu preporučene doze alogliptina. Stoga se bolesnicima s umjerenim oštećenjem bubrega preporučuje jedna tableta od 12,5/30 mg ili 12,5/45 mg jedanput na dan, ovisno o dozi pioglitazona koju bolesnik već uzima (vidjeti dio 5.2).

Incresync se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijevaju dijalizu.

Prije početka liječenja i povremeno tijekom liječenja Incresyncom preporučuje se procijeniti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Incresync se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Incresync u djece i adolescenata < 18 godina starosti nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Incresync treba uzeti jedanput na dan s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele s vodom.

Ako bolesnik propusti dozu, treba je uzeti čim se sjeti. U istom danu se ne smije uzeti dvostruka doza.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili ozbiljne reakcije preosjetljivosti u anamnezi, uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem, na bilo koji drugi inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)
- Zatajenje srca ili zatajenje srca u anamnezi (NYHA stadij I do IV; vidjeti dio 4.4)
- Oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4)
- Dijabetička ketoacidoza
- Postojeći ili rak mokraćnog mjehura u anamnezi (vidjeti dio 4.4)
- Neispitana makroskopska hematurija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Incresync se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1. Incresync nije zamjena za inzulin u bolesnika kojima je on potreban.

Zadržavanje tekućine i zatajenje srca

Pioglitazon može uzrokovati zadržavanje tekućine, koje može pogoršati ili izazvati zatajenje srca. Kod liječenja bolesnika koji imaju barem jedan faktor rizika od razvoja kongestivnog zatajenja srca (npr. prethodni infarkt miokarda ili simptomatska bolest koronarnih arterija ili starija dob), liječnici trebaju započeti terapiju s najnižom dostupnom dozom pioglitazona i postupno je povećavati. Bolesnici trebaju biti pod nadzorom zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine ili pojave edema, osobito oni sa smanjenom srčanom rezervom. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava slučajeva zatajenja srca kada se pioglitazon primjenjivao ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi ili u kombinaciji s inzulinom. Kad se pioglitazon primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine i pojave edema. Budući da su i inzulin i pioglitazon povezani sa zadržavanjem tekućine, njihova istodobna primjena može povećati rizik od pojave edema. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet također su prijavljeni slučajevi perifernog edema i zatajenja srca u bolesnika koji su istodobno uzimali pioglitazon i nesteroidne protuupalne lijekove, uključujući selektivne COX-2 inhibitore. Liječenje Incresyncom treba prekinuti ako nastupi bilo kakvo pogoršanje srčanog statusa.

Ispitivanje kardiovaskularnog ishoda kod primjene pioglitazona provedeno je u bolesnika mlađih od 75 godina sa šećernom bolešću tipa 2 i već postojećom teškom makrovaskularnom bolešću. Pioglitazon ili placebo bili su dodani postojećoj antidijabetičkoj i kardiovaskularnoj terapiji u trajanju do 3,5 godine. Ovo je ispitivanje pokazalo povećani broj prijave zatajenja srca; međutim, to nije dovelo do povećanja smrtnosti u ovom ispitivanju.

Stariji bolesnici

U svjetlu rizika povezanih sa životnom dobi (osobito karcinom mokraćnog mjehura, prijelomi i zatajenje srca povezani sa sadržanim pioglitazonom), potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika prije i tijekom liječenja starijih bolesnika Incresyncom.

Karcinom mokraćnog mjehura

U meta-analizi kontroliranih kliničkih ispitivanja s pioglitazonom češće su prijavljeni slučajevi karcinoma mokraćnog mjehura u skupinama koje su primale pioglitazon (19 slučajeva na 12 506 bolesnika, 0,15%) nego u kontrolnim skupinama (7 slučajeva na 10 212 bolesnika, 0,07%) HR=2,64 (95% CI 1,11-6,31, p=0,029). Nakon isključenja bolesnika koji su u vrijeme dijagnoze

karcinoma mokraćnog mjehura bili izloženi ispitivanom lijeku kraće od jedne godine, u skupinama na pioglitazonu bilo je 7 slučajeva (0,06%), a u kontrolnim skupinama 2 slučaja (0,02%). Epidemiološka ispitivanja također su ukazala na malo povećan rizik od karcinoma mokraćnog mjehura u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih pioglitazonom, iako statistički značajno povećan rizik nije zabilježen u svim ispitivanjima.

Prije početka liječenja Incresyncom treba procijeniti faktore rizika za karcinom mokraćnog mjehura (rizici uključuju dob, pušenje u anamnezi, profesionalnu izloženost nekim tvarima ili kemoterapijskim lijekovima, npr. ciklofosfamid u prethodnu radioterapiju u području zdjelice). Svaku makroskopsku hematuriju treba ispitati prije početka terapije.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako tijekom liječenja razviju makroskopsku hematuriju ili druge simptome, kao što su dizurija ili neodgodiva potreba za mokrenjem.

Praćenje funkcije jetre

Nakon stavljanja pioglitazona u promet prijavljeni su rijetki slučajevi hepatocelularne disfunkcije (vidjeti dio 4.8). Nakon stavljanja alogliptina u promet također su primljene prijave slučajeva poremećaja funkcije jetre uključujući zatajenje jetre. Stoga se u bolesnika liječenih Incresyncom preporučuje povremeno pratiti jetrene enzime. Jetrene enzime treba provjeriti prije početka terapije u svih bolesnika. Terapija Incresyncom se ne smije započeti u bolesnika s povišenim početnim razinama jetrenih enzima ($ALT > 2,5$ puta iznad gornje granice normale) ili bilo kojim drugim dokazom bolesti jetre.

Nakon početka terapije Incresyncom preporučuje se povremeno pratiti jetrene enzime na temelju kliničke procjene. Ako se tijekom terapije razine ALT-a povise do 3 puta iznad gornje granice normale, razine jetrenih enzima treba čim prije ponovno provjeriti. Ako razine ALT ostanu povišene > 3 puta iznad gornje granice normale, terapiju treba prekinuti. Ako bilo koji bolesnik razvije simptome koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, koji mogu uključivati neobjašnjenu mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksiju i/ili tamnu mokraću, potrebno je provjeriti jetrene enzime. Odluku o nastavku terapije Incresyncom treba donijeti na temelju kliničke procjene ovisno o laboratorijskim nalazima. Ako se primijeti žutica, primjenu lijeka treba prekinuti.

Oštećenje bubrega

S obzirom na potrebu prilagodbe doze alogliptina u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu, prije početka i povremeno tijekom liječenja Incresyncom potrebna je odgovarajuća procjena funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Incresync se ne preporučuje bolesnicima sa teškim oštećenjem bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu. Budući da nema dostupnih informacija o primjeni pioglitazona i alogliptina kod bolesnika na dijalizi, kod njih se alogliptin i pioglitazon ne smiju primjenjivati istodobno. (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim ispitivanjima pioglitazona bilo je dokaza povećanja tjelesne težine povezanog s dozom, što može biti zbog nakupljanja masnog tkiva i u nekim slučajevima, povezano sa zadržavanjem tekućine. U nekim slučajevima povećanje težine može biti simptom zatajenja srca pa se težina mora pomno pratiti. Dijeta s kontroliranim unosom kalorija dio je liječenja šećerne bolesti. Bolesnicima treba savjetovati da se strogo pridržavaju dijete s kontroliranim unosom kalorija.

Hematologija

Tijekom terapije pioglitazonom došlo je do malog smanjenja srednje vrijednosti hemoglobina (relativno smanjenje za 4%) i hematokrita (relativno smanjenje za 4,1%), sukladno hemodiluciji. U usporednim kontroliranim ispitivanjima pioglitazona slične su promjene opažene u bolesnika liječenih metforminom (relativno smanjenje hemoglobina za 3-4% i hematokrita za 3,6-4,1%) i u manjoj mjeri u bolesnika liječenih sulfonilurejom i inzulinom (relativno smanjenje hemoglobina za 1-2% i hematokrita za 1-3,2%).

Primjena s drugim antihiperглиkemijskim lijekovima i hipoglikemija

Zbog povećanog rizika od hipoglikemije u kombinaciji s metforminom, preporučuje se niža doza metformina ili pioglitazona kada se u liječenju primjenjuje ova kombinacija (vidjeti dio 4.2).

Kombinacije koje nisu ispitane

Djelotvornost i sigurnost Incresynca kao trojne terapije sa sulfonilurejom nisu ustanovljene te se upotreba na preporučuje.

Incresync se ne smije koristiti u kombinaciji s inzulinom jer sigurnost i djelotvornost te kombinacije nisu ustanovljene.

Poremećaji oka

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi novonastalog ili pogoršanje postojećeg dijabetičkog makularnog edema sa smanjenjem oštine vida kod uzimanja tiazolidindiona, uključujući pioglitazon. Mnogi od tih bolesnika istodobno su prijavili i periferne edeme. Nije jasno postoji li izravna veza između pioglitazona i makularnog edema, ali liječnici trebaju imati na umu mogućnost makularnog edema ako bolesnici na Incresyncu prijave poremećaje oštine vida; potrebno je razmotriti upućivanje bolesnika na odgovarajući oftalmološki pregled.

Reakcije preosjetljivosti

Reakcije preosjetljivosti, uključujući i anafilaktičke reakcije, angioedem i ekfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme opažena su za DPP-4 inhibitore i spontano su prijavljene za alogliptin nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima alogliptina, anafilaktičke reakcije su prijavljene s niskom incidencijom.

Akutni pankreatitis

Primjena DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom razvoja akutnog pankreatitisa. U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne stope prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebom bila je 2, 1, 1 odnosno 0 događaja na 1000 bolesnik godina. U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda stope prijavljenih pankreatitisa u bolesnika liječenih alogliptinom ili placebom bile su 3 odnosno 2 događaja na 1000 bolesnik godina. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je spontano prijavljenih nuspojava akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba upozoriti na karakteristični simptom akutnog pankreatitisa: ustrajnu, jaku bol u abdomenu koja se širi prema leđima. Posumnja li se na pankreatitis, liječenje lijekom Incresync treba prekinuti; ako se potvrdi akutni pankreatitis, Incresync se ne smije ponovno primjenjivati. Nužan je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Ostalo

Povećana incidencija prijeloma kostiju u žena opažena je u analizi objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojave u randomiziranim, kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim

ispitivanjima na više od 8100 bolesnika liječenih pioglitazonom i 7400 bolesnika liječenih usporednim lijekom u trajanju do 3,5 godine.

Prijelomi su opaženi u 2,6% žena koje su uzimale pioglitazon u usporedbi sa 1,7% žena liječenih usporednim lijekom. Nije bilo opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) naspram usporednog lijeka (1,5%).

Izračunata incidencija prijeloma iznosila je 1,9 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih pioglitazonom i 1,1 prijeloma na 100 bolesnik-godina u žena liječenih usporednim lijekom. Opažen povećan rizik od prijeloma u žena u ovom setu podataka o pioglitazonu stoga je 0,8 prijeloma na 100 bolesnik-godina primjene.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnog rizika u trajanju od 3,5 godine, 44/870 (5,1%; 1,0 prijelom na 100 bolesnik-godina) bolesnica liječenih pioglitazonom imalo je prijelome u usporedbi s 23/905 (2,5%; 0,5 prijeloma na 100 bolesnik-godina) bolesnica liječenih usporednim lijekom. Nije bilo opaženo povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) naspram onih liječenih usporednim lijekom (2,1%).

Neka su epidemiološka ispitivanja ukazala na sličan povećani rizik od prijeloma u muškaraca i u žena. Rizik od prijeloma treba uzeti u obzir kod dugotrajnog liječenja bolesnika lijekom Incresync (vidjeti dio 4.8).

Zbog pojačanog djelovanja inzulina, liječenje pioglitazonom u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika može rezultirati povratkom ovulacije. Te bolesnice mogu imati rizik od trudnoće. Bolesnice trebaju biti svjesne rizika od trudnoće, a ako žele zatrudnjati ili ako nastupi trudnoća, liječenje lijekom Incresync treba prekinuti (vidjeti dio 4.6).

Incresync treba primjenjivati s oprezom tijekom istodobne primjene inhibitora (npr. gemfibrozil) ili induktora (npr. rifampicin) citokroma P450 2C8. Kontrolu glikemije treba pomno pratiti. Treba razmotriti prilagodbu doze pioglitazona unutar preporučenog doziranja ili promjena u liječenju šećerne bolesti (vidjeti dio 4.5).

Tablete Incresync sadrže laktozu i stoga se ne smiju primjenjivati u bolesnika s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena 25 mg alogliptina jedanput na dan i 45 mg pioglitazona jedanput na dan tijekom 12 dana u zdravih ispitanika nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku alogliptina, pioglitazona ili njihovih aktivnih metabolita.

Specifična ispitivanja interakcija lijeka Incresync nisu provedena. Sljedeći dio navodi interakcije opažene za pojedinačne tvari u Incresyncu (alogliptin/pioglitazon) kako su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka svakog od njih.

Učinci drugih lijekova na alogliptin

Alogliptin se prvenstveno izlučuje nepromijenjen u mokraći, a metabolizam putem enzimatskog sustava citokroma (CYP) P450 mu je zanemariv (vidjeti dio 5.2.). Interakcije sa CYP inhibitorima se stoga ne očekuju niti su dokazane.

Rezultati kliničkih ispitivanja interakcija također pokazuju da nema klinički značajnih učinaka gemfibrozila (inhibitor CYP2C8/9), flukonazola (inhibitor CYP2C9), ketokonazola (inhibitor CYP3A4), ciklosporina (inhibitor p-glikoproteina), vogliboze (inhibitor alfa-glukozidaze), digoksina, metformina, cimetidina, pioglitazona ili atrovastatina na farmakokinetiku alogliptina.

Učinci alogliptina na druge lijekove

In vitro ispitivanja pokazuju da, u koncentracijama koje se postižu preporučenom dozom od 25 mg alogliptina ne inhibira niti inducira CYP 450 izoenzime (vidjeti dio 5.2). Interakcija sa supstratima CYP 450 izoenzima se stoga ne očekuje niti je dokazana. U *in vitro* ispitivanjima nađeno je da alogliptin nije supstrat ni inhibitor ključnih transportera povezanih s dispozicijom lijeka u bubrezima: transportera organskih aniona-1 (OAT-1), transportera organskih aniona-3 (OAT-3) ili transportera organskih kationa-2 (OCT2). Nadalje, klinički podaci ne ukazuju na interakcije s inhibitorima ili supstratima p-glikoproteina.

U kliničkim ispitivanjima alogliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku kofeina, (R)-varfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-varfarina, dekstrometorfana, atorvastatina, midazolama, oralnog kontraceptiva (noretindron i etinil estradiol), digoksina, feksofenadina, metformina ili cimetidina, potvrđujući i *in vivo* dokaz niskog potencijala interakcija sa supstratima CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-glikoproteina i OCT2.

U zdravih ispitanika, alogliptin nije imao učinak na protrombinsko vrijeme ili Internacionalni Normalizirani Omjer (INR) kada se primjeni istodobno s varfarinom.

Kombinacija alogliptina s drugim antidijabetičkim lijekovima

Rezultati ispitivanja alogliptina s metforminom, pioglitazonom (tiazolidindion), voglibozom (inhibitor alfa-glukozidaze) i gliburidom (sulfonilureja) nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Interakcije s pioglitazonom

Prijavljeno je da istodobna primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) rezultira 3 puta povećanjem AUC-a pioglitazona. Budući da postoji mogućnost povećanja nuspojava povezanih s dozom, možda bude potrebno sniziti dozu pioglitazona kod istodobne primjene s gemfibrozilom. Potrebno je razmotriti pomno praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeno je da istodobna primjena pioglitazona s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) rezultira smanjenjem AUC-a pioglitazona za 54%. Dozu pioglitazona možda će trebati povisiti kad se istodobno primjenjuje s rifampicinom. Potrebno je razmotriti pomno praćenje kontrole glikemije (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema značajnog učinka na farmakokinetiku ni farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenpropumona i metformina. Istodobna primjena pioglitazona sa sulfonilurejama čini se da ne utječe na farmakokinetiku sulfonilureje. Ispitivanja u čovjeka sugeriraju da nema indukcije glavnih inducibilnih citokroma P450, 1A, 2C8/9 i 3A4. *In vitro* ispitivanja pokazala su da nema inhibicije bilo kojeg podtipa citokroma P450. Ne očekuju se interakcije s lijekovima koje ti enzimi metaboliziraju, npr. oralnim kontraceptivima, ciklosporinom, blokatorima kalcijevih kanala i inhibitorima HMG-CoA reduktaze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Incresynca u trudnica. Ispitivanja na životinjama alogliptina i pioglitazona kao kombiniranog liječenja pokazala su reproduktivnu toksičnost (blago povećanje s pioglitazonom povezanog zaostajanja u fetalnom rastu i fetalnih visceralnih varijacija, vidjeti dio 5.3). Incresync se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Rizik vezan uz alogliptin

Nema podataka o primjeni alogliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Rizik vezan uz pioglitazon

Nema odgovarajućih podataka da bi se mogla utvrditi sigurnost pioglitazona tijekom trudnoće u ljudi. Ograničenje fetalnog rasta bilo je očigledno u ispitivanjima pioglitazona na životinjama. To se moglo pripisati djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećanje inzulinske rezistencije koje nastaje tijekom trudnoće i tako smanjuje raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast. Značaj takvog mehanizma u ljudi nije jasan.

Dojenje

Nisu provedena ispitivanja na životinjama u laktaciji s kombiniranim djelatnim tvarima Incresynca. U ispitivanjima pojedinačnih djelatnih tvari, i alogliptin i pioglitazon su se izlučivali u mlijeku štakorica u laktaciji. Nije poznato izlučuju li se alogliptin i pioglitazon u majčino mlijeko kod ljudi. Rizik za dojenče se ne može isključiti.

Incresync se ne smije primjenjivati kod žena koje doje.

Plodnost

Učinak Incresynca na plodnost u ljudi nije ispitan. U ispitivanjima na životinjama provedenim s alogliptinom nisu opažene nuspojave na plodnost (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima utjecaja na plodnost u životinja nije bilo učinka na kopulaciju, oplodnju ili indeks plodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Alogliptin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pioglitazon ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnici koji osjete poremećaj vida moraju biti oprezni prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kad se Incresync primjenjuje u kombinaciji s drugim antidijabetičkim lijekovima za koje je poznato da mogu uzrokovati hipoglikemiju.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Klinička ispitivanja provedena za potvrdu djelotvornosti i sigurnosti Incresynca uključivala su istodobnu primjenu alogliptina i pioglitazona kao zasebnih tableta. Međutim, rezultati ispitivanja bioekvivalencije dokazali su da su Incresync filmom obložene tablete bioekvivalentne odgovarajućim dozama alogliptina i pioglitazona istodobno primijenjenim kao dvije tablete.

Podaci se temelje na iskustvu na ukupno 3504 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 1908 bolesnika liječenih alogliptinom i pioglitazonom, koji su sudjelovali u 4 dvostruko-slijepa, klinička ispitivanja faze 3 kontrolirana placebom ili aktivnom kontrolom. U tim ispitivanjima procijenjeni su učinci istodobno primijenjenih alogliptina i pioglitazona na kontrolu glikemije, te njihova sigurnost kao inicijalne kombinirane terapije, kao dvojne terapije u bolesnika koji su inicijalno liječeni samo pioglitazonom (s ili bez metformina ili sulfonilureje), te kao dodatak terapiji metforminom.

Sigurnosni profil istodobno primijenjenih alogliptina i pioglitazona sukladan je sigurnosnim profilima pojedinačnih sastojaka potvrđenim u kliničkim ispitivanjima alogliptina i u opsežnim podacima

dostupnim za pioglitazon. S obzirom na to, u nastavku se navode nuspojave pojedinačnih sastojaka Incresynca (alogliptin/pioglitazon) kako su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka svakoga od njih.

Alogliptin

Podaci se temelje na iskustvu na ukupno 9405 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 3750 bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina i 2476 bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, koji su sudjelovali u jednom ispitivanju faze 2 ili 12 dvostruko-slijepih, placebo ili aktivnom kontrolom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze 3. Dodatno je provedeno ispitivanje kardiovaskularnih ishoda na 5380 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i nedavnim događajem akutnog koronarnog sindroma, od kojih je 2701 randomiziran na alogliptin i 2679 na placebo. U ispitivanjima su procijenjeni učinci alogliptina na kontrolu glikemije te njegova sigurnost kao monoterapije, kao inicijalne kombinirane terapije s metforminom ili pioglitazonom, te kao dodatne terapije uz metformin, sulfonilureju ili pioglitazon (s ili bez metformina ili sulfonilureje) ili inzulin (s ili bez metformina).

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja ukupna incidencija štetnih događaja, ozbiljnih štetnih događaja i štetnih događaja koji su rezultirali prekidom terapije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo. Najčešća nuspojava u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina bila je glavobolja.

Sigurnost alogliptina u starijih (≥ 65 godina starosti) i odraslih osoba < 65 godina starosti bila je slična.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su razvrstane po organskim sustavima i MedDRA kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Alogliptin

U tablici u nastavku (tablica 1) navedene su nuspojave opažene u analizi objedinjenih podataka iz pivotalnih kontroliranih ispitivanja faze 3 u kojima je alogliptin ispitan kao monoterapija i kao dodatna kombinirana terapija, a uključivala su 5659 bolesnika.

Tablica 1: Nuspojave opažene objedinjenim pivotalnim kontroliranim ispitivanjima faze 3	
Organski sustav	Učestalost nuspojava
Nuspojava	
<i>Infekcije i infestacije</i>	
Infekcije gornjeg respiratornog trakta	Često
Nazofaringitis	Često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Glavobolja	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Bol u abdomenu	Često
Gastroezofagealni refluks	Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Pruritus	Često
Osip	Često

Alogliptin/pioglitazon

U tablici u nastavku (tablica 2) navedene su nuspojave opažene u analizi objedinjenih podataka iz pivotalnih kontroliranih ispitivanja faze 3 u kojima je alogliptin ispitan kao dodatna terapija pioglitazonu, a uključivala su 3504 bolesnika.

Tablica 2: Nuspojave opažene objedinjenim pivotalnim kontroliranim ispitivanjima faze 3	
Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i> Infekcije gornjeg respiratornog trakta Sinusitis	Često Često
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Glavobolja	Često
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Mučnina Dispepsija Bol u abdomenu	Često Često Često
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Pruritus	Često
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> Mialgija	Često
<i>Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene</i> Periferni edem Povećanje težine	Često Često Često

Alogliptin

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 3 prikazuje dodatne nuspojave koje su spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 3: Spontano prijavljene nuspojave alogliptina nakon stavljanja lijeka u promet	
Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i> Preosjetljivost	Nepoznato
<i>Poremećaji probavnog sustava</i> Akutni pankreatitis	Nepoznato
<i>Poremećaji jetre i žuči</i> Poremećaj funkcije jetre uključujući zatajenje jetre	Nepoznato
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> Eksfolijativna stanja kože uključujući Stevens-Johnsonov sindrom Erythema multiforme Angioedem Urtikarija	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato

Pioglitazon

U tablici u nastavku (tablica 4) navedene su nuspojave opažene u dvostruko slijepim ispitivanjima pioglitazona kao monoterapije

Organski sustav Nuspojava	Učestalost nuspojava
<i>Infekcije i infestacije</i> Infekcije gornjeg respiratornog trakta Sinusitis	Često Manje često
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</i> Karcinom mokraćnog mjehura	Manje često
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i> Preosjetljivost i alergijske reakcije	Nepoznato
<i>Poremećaji živčanog sustava</i> Hipoestezija Nesanica	Često Manje često
<i>Poremećaji oka</i> Poremećaj vida Makularni edem	Često Nepoznato
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> Prijelom kosti	Često
<i>Pretrage</i> Povećanje težine Povišena alanin aminotransferaza	Često Nepoznato

Opis odabranih nuspojave

Spontano prijavljene reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih pioglitazonom nakon stavljanja lijeka u promet uključuju anafilaksiju, angioedem i urtikariju.

Poremećaj vida prijavljen je uglavnom na početku liječenja i bio je povezan s promjenama glukoze u krvi zbog privremene promjene u napetosti i indeksu refrakcije leće kakav se vidi i kod drugih hipoglikemijskih liječenja.

Edem je bio prijavljen u 6–9% bolesnika liječenih pioglitazonom tijekom jedne godine u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stope edema u skupinama koje su primale usporedni lijek (sulfonilureju, metformin) bile su 2–5%. Prijavljeni slučajevi edema bili su općenito blagi do umjereni i obično nisu zahtijevali prekid liječenja.

Provedena je analiza objedinjenih podataka o prijelomima kostiju kao nuspojavama u randomiziranim, usporednim lijekom kontroliranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjima u više od 8100 bolesnika u skupinama liječenima pioglitazonom i 7400 bolesnika u skupinama liječenima usporednim lijekom u trajanju do 3,5 godine. Viša stopa prijeloma bila je primijećena u žena koje su uzimale pioglitazon (2,6%) naspram usporednog lijeka (1,7%). Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,3%) naspram usporednog lijeka (1,5%). U PROactive ispitivanju u trajanju od 3,5 godine, 44/870 (5,1%) bolesnica liječenih pioglitazonom doživjelo je prijelome u usporedbi s 23/905 (2,5%; %) bolesnica liječenih usporednim lijekom. Nije bilo primijećeno povećanje stopa prijeloma u muškaraca liječenih pioglitazonom (1,7%) naspram onih liječenih usporednim lijekom (2,1%). Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su prijelomi kostiju i kod muških i kod ženskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima kontroliranim aktivnim usporednim lijekom, srednja vrijednost povećanja težine tijekom monoterapije pioglitazonom bila je 2–3 kg tijekom jedne godine. To je slično onom opaženom u skupini koja je primala sulfonilureju kao aktivni usporedni lijek. Dodavanje pioglitazona metforminu u ispitivanjima kombinacija rezultiralo je povećanjem srednje vrijednosti težine tijekom jedne godine za 1,5 kg, a dodavanje sulfonilureji za 2,8 kg. U skupinama koje su primale usporedni lijek, dodavanje sulfonilureje metforminu rezultiralo je povećanjem srednje vrijednosti težine za 1,3 kg, a dodavanje metformina sulfonilureji smanjenjem težine za 1,0 kg.

U kliničkim ispitivanjima pioglitazona, incidencija povišenja ALT-a za više od tri puta iznad gornje granice normale bila je jednaka onoj za placebo, ali manja od one viđene u skupinama koje su kao usporedni lijek primale metformin ili sulfonilureju. Srednje vrijednosti razina jetrenih enzima smanjivale su se s liječenjem pioglitazonom. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je rijetkih slučajeva povišenih jetrenih enzima i hepatocelularne disfunkcije. Premda je smrtni ishod prijavljen u vrlo rijetkim slučajevima, uzročno-posljedični odnos nije utvrđen.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka o predoziranju Incesyncom.

Alogliptin

Najviše doze alogliptina primijenjene u kliničkim ispitivanjima bile su jednokratne doze od 800 mg zdravim ispitanicima i doze od 400 mg jedanput na dan tijekom 14 dana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (što je 32 puta, odnosno 16 puta više od preporučene dnevne doze od 25 mg alogliptina).

Pioglitazon

U kliničkim ispitivanjima bolesnici su uzimali pioglitazon u dozama koje su bile više od najviše preporučene doze od 45 mg na dan. Najviša prijavljena doza od 120 mg/dan tijekom četiri dana, a potom od 180 mg/dan tijekom sedam dana nije bila povezana ni sa kakvim simptomima.

Hipoglikemija može nastati u kombinaciji sa sulfonilurejama ili inzulinom.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja potrebno je poduzeti odgovarajuće potporne mjere koje odgovaraju kliničkom statusu bolesnika.

Hemodijalizom se mogu ukloniti minimalne količine alogliptina (tijekom 3-satne hemodijalize uklonjeno je približno 7% lijeka). Stoga hemodijaliza kod predoziranja ima mali klinički učinak. Nije poznato može li se alogliptin ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti; kombinacije peroralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi.

ATK oznaka: A10BD09.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Incesync sadrži dva antihyperglikemijska lijeka koji komplementarnim i različitim mehanizmom djelovanja poboljšavaju kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: alogliptin, inhibitor dipeptidil-peptidaze-4 (DPP4) i pioglitazon, predstavnik klase tiazolidindiona. Ispitivanja šećerne bolesti na životinjskim modelima pokazala su da istodobno liječenje alogliptinom i pioglitazonom dodatno i sinergistički poboljšava kontrolu glikemije, povisuje sadržaj inzulina u gušterači i normalizira distribuciju beta-stanica u gušterači.

Alogliptin

Alogliptin je potentan i visoko selektivan inhibitor DPP-4, > 10 000 puta većom selektivnošću za DPP-4 nego za druge srodne enzime, uključujući DPP-8 i DPP-9. DPP-4 je glavni enzim uključen u brzu degradaciju inkretinskih hormona, glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i GIP (inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozi), koji se izlučuju u crijevu i razine su im povišene kao odgovor na obrok. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i lučenje iz beta-stanica gušterače, dok GLP-1 također inhibira lučenje glukagona i stvaranje glukoze u jetri. Alogliptin stoga poboljšava kontrolu glikemije putem mehanizma ovisnog o glukozi, pri čemu se pri visokim razinama glukoze pojačava lučenje inzulina i suprimiraju razine glukagona.

Pioglitazon

Učinci pioglitazona mogu biti posredovani smanjenjem inzulinske rezistencije. Pioglitazon vjerojatno djeluje putem aktivacije posebnih receptora u jezgri (receptor gama aktiviran peroksizomskim proliferatorom – PPAR gama), što u životinja dovodi do povećane osjetljivosti jetre, masnog tkiva i skeletnih mišićnih stanica na inzulin. Pokazalo se da liječenje pioglitazonom smanjuje otpuštanje glukoze iz jetre i povećava perifernu dostupnost glukoze u slučaju inzulinske rezistencije.

Poboljšava se kontrola glikemije natašte i nakon obroka nakon liječenja pioglitazonom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Poboljšana kontrola glikemije povezana je sa smanjenjem koncentracija inzulina u plazmi natašte i nakon obroka.

Analiza HOMA pokazuje da pioglitazon poboljšava funkciju beta stanica, kao i da povećava osjetljivost na inzulin. Dvogodišnja klinička ispitivanja pokazala su trajnost ovog učinka.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine, pioglitazon je dosljedno pokazivao statistički značajno sniženje omjera albumin/kreatinin u usporedbi s početnim omjerom.

Učinak pioglitazona (45 mg monoterapija naspram placebo) ispitivao se u malom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Pioglitazon je bio povezan sa značajnim povećanjem težine. Visceralno masno tkivo bilo je značajno smanjeno, dok se masa izvanabdominalnog masnog tkiva povećala. Slične promjene u distribuciji masnog tkiva u tijelu uz pioglitazon praćene su poboljšanom inzulinskom osjetljivošću. U većini kliničkih ispitivanja primijećeno je sniženje ukupnih triglicerida i slobodnih masnih kiselina u plazmi te povišenje razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebo, uz mala ali ne i klinički značajna povišenja razina LDL-kolesterola.

U kliničkim ispitivanjima u trajanju do dvije godine, pioglitazon je snizio ukupne trigliceride u plazmi i slobodne masne kiseline te povisio razine HDL-kolesterola u usporedbi s placebom, metforminom i gliklazidom. Pioglitazon nije uzrokovao statistički značajna povišenja razina LDL-kolesterola u usporedbi s placebom, dok su sniženja opažena s metforminom i gliklazidom. U ispitivanju u trajanju od 20 tjedana, osim što je snizio trigliceride natašte, pioglitazon je snizio postprandijalnu hipertrigliceridemiju tako što je utjecao na apsorbirane trigliceride i na one sintetizirane u jetri. Ti su učinci bili neovisni o učincima pioglitazona na glikemiju i statistički značajno različiti u odnosu na glibenklamid.

Klinička djelotvornost

Klinička ispitivanja provedena za potvrdu djelotvornosti Incresynca uključivala su istodobnu primjenu alogliptina i pioglitazona kao zasebnih tableta. Međutim, rezultati ispitivanja bioekvivalencije dokazali su da su Incresync filmom obložene tablete bioekvivalentne odgovarajućim dozama alogliptina i pioglitazona istodobno primijenjenim kao zasebne tablete.

Istodobna primjena alogliptina i pioglitazona ispitana je kao dvojna terapija u bolesnika koji su inicijalno liječeni samo pioglitazonom (s ili bez metformina ili sulfonilureje), te kao dodatak terapiji metforminom.

Primjenom 25 mg alogliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 postignut je maksimum inhibicije DPP-4 unutar 1 do 2 sata koji prelazi 93% i nakon jednokratne doze od 25 mg i nakon 14 dana uzastopne primjene jedanput na dan. Inhibicija DPP-4 zadržala se iznad 81% tijekom 24 sata i nakon 14 dana uzastopne primjene. Ako se koncentracije glukoze 4 sata nakon obroka preračunaju na prosječnu vrijednost doručka, ručka i večere, 14 dana liječenja s 25 mg alogliptina dovodi do srednje vrijednosti sniženja razine glukoze koja nakon korekcije na temelju placeba iznosi -35,2 mg/dl u odnosu na početnu vrijednost.

U 16. tjednu primjene 25 mg alogliptina, samog i u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, postiže se u usporedbi s placebom značajno smanjenje postprandijalne glukoze i postprandijalnog glukagona uz značajni porast postprandijalnih razina aktivnog GLP-1 ($p < 0,05$). Dodatno, 25 mg alogliptina, samog ili u kombinaciji s 30 mg pioglitazona, dovelo je u 16. tjednu u usporedbi s placebom do statistički značajnih ($p < 0,001$) sniženja ukupnih triglicerida izmjerenih kao postprandijalna inkrementalna promjena $AUC_{(0-8)}$ od početne vrijednosti.

Ukupno 3504 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, uključujući 1908 bolesnika liječenih alogliptinom i pioglitazonom, sudjelovalo je u 4 dvostruko slijepih ispitivanja faze 3 kontroliranih placebom ili aktivnom kontrolom u kojima su procijenjeni učinci istodobno primijenjenih alogliptina i pioglitazona na kontrolu glikemije i njihova sigurnost. U tim je ispitivanjima 312 bolesnika liječenih alogliptinom/pioglitazonom bilo u dobi ≥ 65 godina starosti. U ispitivanja je alogliptinom/pioglitazonom liječeno 1269 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega i 161 bolesnik s umjerenim oštećenjem bubrega.

Sveukupno, liječenje preporučenom dnevnom dozom od 25 mg alogliptina u kombinaciji s pioglitazonom poboljšalo je kontrolu glikemije. To je potvrđeno klinički i statistički značajnim sniženjima glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i glukoze u plazmi natašte u usporedbi s kontrolnom skupinom od početne vrijednosti do ishoda ispitivanja. Sniženja HbA1c bila su slična u različitim podskupinama uključujući oštećenje bubrega, dob, spol i indeks tjelesne mase, dok su razlike između rasa (npr bijelci i ne-bijelci) bile male. U skupini liječenoj s 25 mg alogliptina klinički značajna sniženja HbA1c također su opažena bez obzira na osnovnu terapijsku dozu. Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim sniženjem HbA1c. Općenito, učinak alogliptina na tjelesnu težinu i lipide bio je neutralan.

Alogliptin kao dodatak terapiji pioglitazonom

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji pioglitazonom (srednja vrijednost doze = 35,0 mg, s ili bez metformina ili sulfonilureje) dovelo je u usporedbi s placebom do statistički

značajnog poboljšanja vrijednosti HbA1c i glukoze u plazmi natašte u 26. tjednu u odnosu na početnu vrijednost (tablica 5). Klinički značajna sniženja HbA1c u usporedbi s placebom s 25 mg alogliptina također su opažena bez obzira na to jesu li bolesnici istodobno primali terapiju metforminom ili sulfonilurejom. U 26. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su primali alogliptin (49,2%) nego oni koji su primali placebo (34,0%) ($p < 0,004$).

Alogliptin kao dodatak terapiji pioglitazonu s metforminom

Dodavanje 25 mg alogliptina jedanput na dan terapiji s 30 mg pioglitazona u kombinaciji s terapijom metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1867,9 mg) dovelo je u 52. tjednu do poboljšanja HbA1c koje se pokazalo neinferiornim i statistički superiornim onome postignutom terapijom s 45 mg pioglitazona u kombinaciji s metforminkloridom (srednja vrijednost doze = 1847,6 mg, tablica 6). Značajna sniženja HbA1c opažena s 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom u usporedbi s 45 mg pioglitazona s metforminom bio je dosljedno tijekom čitavog 52-tjednog razdoblja liječenja ($p < 0,001$ u svim vremenskim točkama). Dodatno, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte bila je u 52. tjednu značajno veća s 25 mg alogliptina i 30 mg pioglitazona i metforminom nego za 45 mg pioglitazona s metforminom ($p < 0,001$). U 52. tjednu je ciljne razine HbA1c od $\leq 7,0\%$ postiglo značajno više bolesnika koji su uzimali 25 mg alogliptina s 30 mg pioglitazona i metforminom (33,2%) nego oni koji su uzimali 45 mg pioglitazona s metforminom (21,3%) ($p < 0,001$).

Tablica 5: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti za alogliptin 25 mg u 26. tjednu u ispitivanju kontroliranom placebom (FAS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] korigirana za placebo (2-strani 95% CI)
<i>Ispitivanja kao dodatka kombiniranoj terapiji kontrolirana placebom</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s pioglitazonom ± metformin ili sulfonilurejom (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
FAS = analiza svih uključenih bolesnika (engl. <i>full analysis set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima * $p < 0,001$ u usporedbi s placebom ili liječenjem placebom+kombinacijom			

Tablica 6: Promjena HbA1c (%) od početne vrijednosti za alogliptin 25 mg u ispitivanju kontroliranom aktivnom kontrolom (PPS, LOCF)			
Ispitivanje	Srednja početna vrijednost HbA1c (%) (SD)	Srednja promjena od početne vrijednosti HbA1c (%)[†] (SE)	Promjena od početne vrijednosti HbA1c korigirana za liječenje (%)[†] (1-strani CI)
<i>Ispitivanja kao dodatka drugim terapijama</i>			
Alogliptin 25 mg jedanput na dan s pioglitazonom + metformin naspram titrirani pioglitazon + metformin			
Promjena u 26. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-beskonačno; -0,35)
Promjena u 52. tjednu (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-beskonačno; -0,28)
PPS = bolesnici koji su završili ispitivanje po protokolu (engl. <i>per protocol set</i>) LOCF = zadnje opažanje preneseno nadalje (engl. <i>last observation carried forward</i>) * Dokazana je statistička neinferiornost i superiornost [†] Srednja vrijednost metodom najmanjih kvadrata prilagođena prvobitnom antihiperглиkemijskom terapijskom statusu i početnim vrijednostima			

Bolesnici s oštećenjem bubrega

Incesync se ne preporučuje bolesnicima sa teškim oštećenjem bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Djelotvornost i sigurnost preporučenih doza alogliptina i metformina u podskupini bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dobi ≥ 65 godina starosti su procijenjene i nađeno je da odgovaraju profilu dobivenom u bolesnika < 65 godina starosti.

Klinička sigurnost

Kardiovaskularna sigurnost

U analizi objedinjenih podataka iz 13 ispitivanja, ukupne incidencije kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda bile su usporedive u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo.

Dodatno, prospektivno randomizirano ispitivanje sigurnosti s obzirom na kardiovaskularne ishode provedeno je na 5380 bolesnika s visokim podležećim kardiovaskularnim rizikom kako bi se ispitaio učinak alogliptina u usporedbi s placebo (kao dodatak standardnoj terapiji) na velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) uključujući i vrijeme do prve pojave bilo kojeg od događaja kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda u bolesnika s nedavnim (15 do 90 dana) akutnim koronarnim događajem. Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su imali u prosjeku 61 godinu, prosječno trajanje dijabetesa 9,2 godina i prosječni HbA1c od 8,0%.

Ispitivanje je pokazalo da alogliptin nije povećao rizik za MACE u usporedbi s placebo [omjer hazarda: 0,96; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,16]. U skupini na alogliptinu, 11,3% bolesnika razvilo je MACE u usporedbi s 11,8% bolesnika u placebo skupini.

Tablica 7. MACE prijavljeni u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda		
	Broj bolesnika (%)	
	alogliptin 25 mg	placebo
	N=2701	N=2679
Primarni kompozitni ishod [prvi događaj KV smrti, IM bez smrtnog ishoda i moždanog udara bez smrtnog ishoda]	305 (11,3)	316 (11,8)
Kardiovaskularna smrt*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	187 (6,9)	173 (6,5)
Moždani udar bez smrtnog ishoda	29 (1,1)	32 (1,2)
*Ukupno je umrlo (svi uzroci smrti) 153 ispitanika (5,7%) u skupini na alogliptinu i 173 ispitanika (6,5%) u skupini na placebo.		

U 703 bolesnika javio se događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda (prvi događaj kardiovaskularne smrti, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždanog udara bez smrtnog ishoda ili hitnog postupka revaskularizacije zbog nestabilne angine). U skupini na alogliptinu, 12,7% (344 ispitanika) imalo je događaj unutar sekundarnog MACE kompozitnog ishoda, u usporedbi s 13,4% (359 ispitanika) u skupini na placebo [omjer hazarda = 0,95; 1-stran 99% Interval pouzdanosti: 0-1,14].

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima incidencija zatajenja srca uz liječenje pioglitazonom bila je ista kao i u skupinama liječenim placebo, metforminom i sulfonilurejom, ali povećala se kad je korišten u kombiniranoj terapiji s inzulinom. U ispitivanju ishoda u bolesnika s već postojećom velikom makrovaskularnom bolešću, incidencija ozbiljnog zatajenja srca bila je 1,6% viša uz pioglitazon nego uz placebo kad se dodaju terapiji koja uključuje inzulin. Međutim, u tom ispitivanju to nije dovelo do povećanja smrtnosti. Zatajenje srca bilo je rijetko prijavljeno nakon stavljanja pioglitazona u promet, ali češće kad se pioglitazon primjenjivao u kombinaciji s inzulinom ili u bolesnika sa zatajenjem srca u anamnezi.

U PROactive ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, 5238 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i već postojećom velikom makrovaskularnom bolešću bilo je randomizirano u skupinu koja je primala pioglitazon i onu koja je primala placebo uz postojeću antidijabetičku i kardiovaskularnu terapiju u trajanju do 3,5 godine. Prosječna dob ispitivane populacije bila je 62 godine; prosječno trajanje šećerne bolesti bilo je 9,5 godina. Približno je jedna trećina bolesnika primala inzulin u kombinaciji s metforminom i/ili sulfonilurejom. Da bi bili pogodni za ispitivanje, bolesnici su morali imati jedno ili više od sljedećeg: infarkt miokarda, moždani udar, perkutanu srčanu intervenciju ili premosnicu koronarne arterije, akutni koronarni sindrom, bolest koronarnih arterija ili opstruktivnu bolest perifernih arterija. Gotovo je polovica bolesnika prethodno imala infarkt miokarda i približno ih je 20% imalo moždani udar. Približno je polovica ispitivane populacije zadovoljila najmanje dva kriterija uključenja u pogledu kardiovaskularne bolesti u anamnezi. Gotovo su svi ispitanici (95%) primali kardiovaskularne lijekove (beta blokatore, ACE inhibitore, antagoniste angiotenzina II, blokatore kalcijevih kanala, nitrata, diuretike, aspirin, statine, fibrate).

Iako ispitivanje nije uspjelo u pogledu primarnog ishoda, koji je bio kompozitna smrtnost od svih uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar, akutni koronarni sindrom, velika amputacija noge, koronarna revaskularizacija i revaskularizacija noge, rezultati pokazuju da primjena pioglitazona nije nosila dugoročne kardiovaskularne rizike. Međutim, incidencije edema, povećanja težine i zatajenja srca bile su povišene. Nije bilo primijećeno povećanje smrtnosti zbog zatajenja srca.

Hipoglikemija

U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija epizoda hipoglikemije bila je niža u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina nego u bolesnika liječenih s 12,5 mg alogliptina, aktivnom kontrolom ili placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% i 6,2%, istim redoslijedom). Većina tih epizoda bila je blagog do umjerenog intenziteta. Ukupna incidencija epizoda teške hipoglikemije bila je usporediva u bolesnika liječenih s 25 mg alogliptina ili 12,5 mg alogliptina, te niža od incidencije u bolesnika liječenih aktivnom kontrolom ili placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% i 0,4%, istim redoslijedom). U prospektivnom randomiziranom kontroliranom ispitivanju kardiovaskularnih ishoda, događaji hipoglikemije koje su prijavili ispitivači bili su slični u bolesnika koji su primali placebo (6,5%) i bolesnika koji su primali alogliptin (6,7%) kao dodatak standardnoj terapiji.

U kliničkim ispitivanjima alogliptina kao dodatka terapiji pioglitazonom nije bilo klinički značajnog povećanja stope hipoglikemije u usporedbi s placebo. Incidencija hipoglikemije je bila veća kad se alogliptin primjenjivao kao dio trojne terapije s pioglitazonom i metforminom (u usporedbi s aktivnom kontrolom). Isto je također primijećeno i s drugim DPP-4 inhibitorima.

Bolesnici (≥ 65 godina starosti) sa šećernom bolešću tipa 2 smatraju se podložnijima epizodama hipoglikemije nego bolesnici < 65 godina starosti. U analizi objedinjenih podataka iz 12 ispitivanja, ukupna incidencija svih epizoda hipoglikemije bila je u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina starosti liječenih s 25 mg alogliptina (3,8%) slična kao i u onih < 65 godina starosti (3,6%).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Incresync u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Rezultati ispitivanja bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazuju da su Incresync filmom obložene tablete bioekvivalentne odgovarajućim dozama alogliptina i pioglitazona primijenjenim istodobno kao zasebne tablete.

Istodobna primjena 25 mg alogliptina jedanput na dan i 45 mg pioglitazona jedanput na dan tijekom 12 dana u zdravih ispitanika nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku alogliptina, pioglitazona ili njihovih aktivnih metabolita.

Primjenom lijeka Incresync s hranom nije bilo promjene u ukupnoj izloženosti alogliptinu ili pioglitazonu. Incresync se stoga može primijeniti s hranom ili bez nje.

U sljedećem dijelu navedene se farmakokinetička svojstva pojedinačnih sastojaka Incresynca (alogliptin/pioglitazon) kako su navedene u Sažetku opisa svojstava lijeka svakog od njih.

Alogliptin

Utvrđeno je da je farmakokinetika alogliptina slična u zdravih ispitanika i u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspodivnost alogliptina je približno 100%.

Primjenom uz obrok s visokim sadržajem masti nije bilo promjene u ukupnoj i vršnoj izloženosti alogliptinu. Alogliptin se, stoga, može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Nakon primjene jednokratnih peroralnih doza do 800 mg u zdravih ispitanika, alogliptin se brzo apsorbirao i postizao vršnu koncentraciju u plazmi 1 do 2 sata (medijan T_{max}) nakon doziranja.

Nakon višestrukog doziranja nije opažena klinički značajna akumulacija u zdravih ispitanika ni u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ukupna i vršna izloženost alogliptinu se proporcionalno povećavala povišenjem jednokratnih doza od 6,25 mg do 100 mg alogliptina (što obuhvaća raspon terapijskih doza). Koeficijent varijacije za AUC alogliptina u pojedinačnih ispitanika bio je mali (17%).

Distribucija

Nakon primjene jednokratne intravenske doze od 12,5 mg alogliptina u zdravih ispitanika, volumen distribucije tijekom terminalne faze bio je 417 l što pokazuje da se lijek dobro distribuira u tkiva.

Vežanje alogliptina za proteine plazme je 20-30%.

Biotransformacija

Alogliptin ne prolazi ekstenzivni metabolizam te se 60-70% doze izluči kao neizmijenjen lijek u mokraći.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina nađena su dva minorna metabolita, N-demetilirani alogliptin, M-I (<1% izvornog spoja) i N-acetilirani alogliptin, M-II (<6% izvornog spoja). M-I je aktivni metabolit i visoko je selektivni inhibitor DPP-4 slično alogliptinu; M-II ne pokazuje nikakvu inhibicijsku aktivnost na DPP-4 ili bilo koji drugi DPP enzim. *In vitro* podaci pokazuju da ograničenom metabolizmu alogliptina pridonose CYP2D6 i CYP3A4.

In vitro ispitivanja pokazuju da u koncentracijama koje se postižu preporučenom dozom od 25 mg, alogliptin ne inducira CYP1A2, CYP2B6 i CYP2C9 niti inhibira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4. Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je alogliptin blagi induktor CYP3A4, međutim ispitivanja *in vivo* nisu pokazala da alogliptin inducira CYP3A4.

U ispitivanjima *in vitro*, alogliptin nije inhibirao sljedeće bubrežne transportere: OAT1, OAT3 i OCT2.

Alogliptin pretežno postoji kao (R)-enantiomer (>99%) i *in vivo* ne prolazi ili u manjoj mjeri prolazi kiralnu konverziju u (S)-enantiomer. (S)-enantiomer se u terapijskim dozama ne nalazi.

Eliminacija

Alogliptin se eliminira sa srednjim terminalnim poluvijekom ($T_{1/2}$) od približno 21 sat.

Nakon primjene peroralne doze [^{14}C] alogliptina, 76% ukupne radioaktivnosti eliminirano je mokraćom, a 13% stolicom.

Prosječni bubrežni klirens alogliptina (170 ml/min) bio je veći od prosječne procijenjene brzine glomerularne filtracije (približno 120 ml/min), što ukazuje na izvjesnu aktivnu bubrežnu ekskreciju.

Vremenska ovisnost

Ukupna izloženost ($AUC_{(0-inf)}$) alogliptinu nakon primjene jednokratne doze bila je slična izloženosti tijekom intervala od 6 dana primjene jedanput na dan ($AUC_{(0-24)}$). To ukazuje da kinetika alogliptina ne ovisi o vremenu ni nakon višekratnog doziranja.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Jednokratna doza od 50 mg alogliptina primijenjena je u 4 skupine bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega (klirens kreatinina (CrCl) prema Cockcroft-Gault formuli): blago (CrCl = > 50 do ≤ 80 ml/min), umjereno (CrCl = ≥ 30 do ≤ 50 ml/min), teško (CrCl = < 30 ml/min) i završni stadij bolesti bubrega na hemodijalizi.

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega opaženo je povećanje AUC-a alogliptina od približno 1,7 puta. Međutim, kako je distribucija AUC vrijednosti za alogliptin u tih bolesnika bila unutar istog raspona kao i u kontrolnih ispitanika, prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega, ili završnim stadijem bolesti bubrega na hemodijalizi, opaženo je povećanje sistemske izloženosti alogliptinu od približno 2, odnosno 4 puta. (Bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega su podvrgnuti hemodijalizi odmah nakon doziranja alogliptina. Temeljem srednjih vrijednosti koncentracija dijalizata, u 3-satnoj hemodijalizi ukloni se približno 7% lijeka. Kako bi se održala sistemska izloženost alogliptinu slična onoj opaženom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, te završnim stadijem bolesti bubrega na dijalizi, potrebno je primijeniti nižu dozu alogliptina (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre ukupna izloženost alogliptinu bila je približno 10% niža, a vršna izloženost bila je približno 8% niža u usporedbi s kontrolnim ispitanicima. Smatra se da veličina tih sniženja nije klinički značajna. Stoga u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks 5 do 9) nije potrebna prilagodba doze. Alogliptin nije ispitan u bolesnika sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh indeks >9).

Dob, spol, rasa, tjelesna težina

Dob (65-81 godine starosti), spol, rasa (bijelci, crnci ili Azijati) i tjelesna težina nisu imali klinički značajan učinak na farmakokinetiku alogliptina. Prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika alogliptina u djece i adolescenata < 18 godina starosti nije ispitan. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2).

Pioglitazon

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, pioglitazon se brzo apsorbira, a vršne koncentracije neizmijenjenog pioglitazona u plazmi obično se postižu 2 sata nakon primjene. Proporcionalno povišenje koncentracije u serumu bilo je primijećeno kod doza od 2-60 mg. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4–7 dana doziranja. Ponovljeno doziranje ne rezultira nakupljanjem lijeka ili metabolita. Na apsorpciju ne utječe unos hrane. Apsolutna bioraspoloživost veća je od 80%.

Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije u ljudi je 19 l.

Pioglitazon i svi aktivni metaboliti opsežno se vežu za proteine plazme (> 99%).

Biotransformacija

Pioglitazon prolazi opsežni metabolizam u jetri hidroksilacijom alifatskih metilenskih skupina. To se pretežno odvija putem citokroma P450 2C8, iako i drugi izoenzimi mogu biti uključeni u manjem stupnju. Tri od šest identificiranih metabolita pioglitazona su aktivni (M-II, M-III i M-IV). Kad se uzmu u obzir aktivnost, koncentracije i vezanje za proteine, pioglitazon i metabolit M-III jednako pridonose djelotvornosti. Na temelju toga, doprinos M-IV djelotvornosti približno je trostruko veći od pioglitazona, dok je relativna djelotvornost M-II minimalna.

In vitro ispitivanja nisu dokazala da pioglitazon inhibira bilo koji podtip citokroma P450. Nema indukcije glavnih induktibilnih izoenzima P450 1A, 2C8/9 i 3A4 u čovjeka.

Ispitivanja interakcija pokazala su da pioglitazon nema značajnog učinka na farmakokinetiku niti na farmakodinamiku digoksina, varfarina, fenprokumona i metformina. Opaženo je da istodobna primjena pioglitazona s gemfibrozilom (inhibitor citokroma P450 2C8) povećava, a s rifampicinom (induktor citokroma P450 2C8) snižava koncentracije pioglitazona u serumu (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno označenog pioglitazona u čovjeka, označeni lijek većim se dijelom otkrio u stolici (55%) i u manjem dijelu u mokraći (45%). U životinja se samo mala količina neizmijenjenog pioglitazona može otkriti u mokraći ili stolici. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije neizmijenjenog pioglitazona iz seruma u čovjeka iznosi 5 do 6 sati, a za njegove ukupne aktivne metabolite 16 do 23 sata.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega, koncentracije pioglitazona i njegovih metabolita u serumu niže su od onih viđenih u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, ali oralni klirens izvornog spoja je sličan. Stoga je koncentracija slobodnog (nevezanog) pioglitazona neizmijenjena (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Ukupna koncentracija pioglitazona u plazmi nije izmijenjena, ali je volumen distribucije povećan. Intrinzički klirens je stoga smanjen, zajedno s većim udjelom nevezanog pioglitazona (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici (≥ 65 godina starosti)

Farmakokinetika u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika u dobi od 65 ili više godina slična je onoj u mladim ispitanika (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika pioglitazona u djece i adolescenata < 18 godina starosti nije ispitana. Nema dostupnih podataka (vidjeti dio 4.2).

Incesync

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Bolesnicima s umjerenim oštećenjem bubrega treba primijeniti Incesync 12,5 mg/30 mg ili 12,5 mg/45 mg jedanput na dan. Incesync se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2)

Oštećenje jetre

Zbog sadržanog pioglitazona, Incesync se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinirane tvari sadržane u lijeku Incesync ispitane su u ispitivanjima na životinjama u trajanju od 13 tjedana.

Istodobno liječenje alogliptinom i pioglitazonom nije izazvalo nove toksičnosti niti je pogoršalo bilo koji nalaz povezan s pioglitazonom. Nisu opaženi učinci na toksikokinetiku bilo koje od djelatnih tvari.

Kombinirano liječenje alogliptinom i pioglitazonom je u skotnih štakora blago potaklo s pioglitazonom povezane učinke na fetalni rast i fetalne visceralne varijacije, ali nije izazvalo embriofetalnu smrtnost ili teratogenost.

Sljedeći podaci su nalazi iz ispitivanja provedenih zasebno s alogliptinom ili pioglitazonom.

Alogliptin

Neklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksikologije.

Razina bez opaženih nuspojava (RBON) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju od 26 i 39 tjedana pokazala je marginu izloženosti koja je za približno 147, odnosno 227 puta veća od izloženost u ljudi pri preporučenoj dozi od 25 mg alogliptina.

Alogliptin nije bio genotoksičan u standardnom setu *in vitro* i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti.

Alogliptin nije bio karcinogen u 2-godišnjim ispitivanjima karcinogenosti provedenim na štakorima i miševima. Minimalna do blaga jednostavna hiperplazija tranzicijskih stanica viđena je u mokraćnom mjehuru muških štakora, kod najmanje primijenjene doze (27 puta veća od izloženosti kod ljudi) bez jasno određene razine bez opaženog učinka (RBON).

Nisu opažene nuspojave na plodnost, reprodukciju ili rani embrionalni razvoj štakora sve do sistemske izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Iako plodnost nije bila oštećena, u mužjaka pri izloženosti koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi opaženo je blago, statističko povećanje broja abnormalnih spermija.

U štakora alogliptin prolazi posteljicu.

Alogliptin nije bio teratogen u štakora ili kunića pri sistemske izloženosti na razini bez opaženih nuspojava koja je daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi. Više doze alogliptina nisu

bile teratogene, ali su izazvale toksičnost u majke te su bile povezane s odgođenim i/ili nedovoljnim okoštavanjem kostiju i smanjenom fetalnom tjelesnom težinom.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, izloženostima daleko iznad izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dozi nisu naštetile razvoju embrija niti utjecale na rast i razvoj mladunčadi. Više doze alogliptina smanjile su tjelesnu težinu mladunčadi te pokazale neke razvojne učinke koji se smatraju posljedicom niske tjelesne težine.

Ispitivanja u štakora u laktaciji pokazuju da se alogliptin izlučuje u mlijeko.

U mladih štakora nakon ponovljene primjene tijekom 4 i 8 tjedana nisu opaženi učinci povezani s alogliptinom.

Pioglitazon

U toksikološkim ispitivanjima nakon ponovljenog doziranja u miševa, štakora, pasa i majmuna dosljedno su primijećeni povećanje volumena plazme s hemodilucijom, anemija i reverzibilna ekscentrična hipertrofija srca. Osim toga, primijećeno je povećano odlaganje i infiltracija masti. Ovi su nalazi bili primijećeni u svih vrsta pri koncentracijama u plazmi koje su bile ≤ 4 puta od kliničke izloženosti. U ispitivanjima pioglitazona na životinjama opaženo je i usporenje fetalnog rasta. To se pripisalo djelovanju pioglitazona na smanjenje hiperinzulinemije u majke i povećane inzulinske rezistencije tijekom trudnoće, čime se smanjila raspoloživost metaboličkih supstrata za fetalni rast.

Pioglitazon nije pokazao genotoksični potencijal u sveobuhvatnom setu testova genotoksičnosti *in vivo* i *in vitro*. Povećana incidencija hiperplazije (mužjaci i ženke) i tumora (mužjaci) epitela mokraćnog mjehura primijećena je u štakora liječenih pioglitazonom u razdoblju do 2 godine.

Stvaranje i prisutnost kamenaca u mokraćnom traktu s posljedičnom nadraženošću i hiperplazijom postavila se kao temeljni mehanizam opaženog tumorogenog odgovora u mužjaka štakora. Ispitivanjem u trajanju od 24 mjeseca u mužjaka štakora pokazalo se da primjena pioglitazona rezultira povećanom incidencijom hiperplastičkih promjena u mokraćnom mjehuru. Zakiseljavanje prehranom značajno je smanjilo incidenciju, ali nije i spriječilo nastanak tumora. Prisutnost mikrokristala pogoršala je hiperplastički odgovor, ali nije se smatrala primarnim uzrokom hiperplastičnih promjena. Značaj ovih tumorogenih nalaza u mužjaka štakora za ljude se ne može isključiti.

U miševa nije bilo tumorogenog odgovora, bez obzira na spol. Hiperplazija mokraćnog mjehura nije opažena u pasa i majmuna liječenih pioglitazonom u trajanju do 12 mjeseci.

Na životinjskom modelu obiteljske adenomatozne polipoze, liječenje s dva druga tiazolidindiona povećala je brojnost tumora u debelom crijevu. Značaj ovog nalaza nije poznat.

Procjena rizika za okoliš

Ne očekuje se utjecaj na okoliš tijekom kliničke primjene pioglitazona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
laktoza hidrat

Film-ovojnica

12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete	12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete	25 mg/30 mg filmom obložene tablete	25 mg/45 mg filmom obložene tablete
hipromeloza	hipromeloza	hipromeloza	hipromeloza
talk	talk	talk	talk
titanijev dioksid (E171)	titanijev dioksid (E171)	titanijev dioksid (E171)	titanijev dioksid (E171)
makrogol 8000	makrogol 8000	makrogol 8000	makrogol 8000
željezov oksid, crveni (E172)	željezov oksid, crveni (E172)	željezov oksid, crveni (E172)	željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)		željezov oksid, žuti (E172)	

Tinta za označavanje

12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete	12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete	25 mg/30 mg filmom obložene tablete	25 mg/45 mg filmom obložene tablete
šelak	šelak	šelak	šelak
željezov oksid, crveni (E172)	željezov oksid, crveni (E172)	željezov oksid, crni (E172)	željezov oksid, crni (E172)
karnauba vosak	karnauba vosak		
glicerolmonooleat	glicerolmonooleat		

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od najlon/aluminij/polivinil klorida (PVC) sa protisnom aluminijskom folijom. Veličine pakiranja od 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/842/001-036

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjenje u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja osigurat će edukacijski paket namijenjen svim liječnicima koji očekuju da će propisivati/primjenjivati alogliptin/pioglitazon. Prije distribucije vodiča za propisivanje lijeka u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog materijala, zajedno s komunikacijskim planom, s nacionalnim nadležnim tijelom.

Svrha ovog edukacijskog paketa jest povisiti svijest o važnosti utvrđenih rizika od karcinoma mokraćnog mjehura i zatajenja srca te opće preporuke namijenjene optimizaciji raspona koristi-rizika na razini bolesnika.

Edukacijski paket za liječnike treba sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputu o lijeku
- Vodič za propisivanje lijeka

Vodič za propisivanje lijeka treba istaknuti sljedeće:

- Kriterije za odabir bolesnika uključujući da se pioglitazon ne smije primjenjivati kao prva linija terapije, naglašavajući potrebu za redovitim provjerama koristi od liječenja.
- Rizik od karcinoma mokraćnog mjehura i odgovarajuće savjete o minimizaciji rizika.
- Rizik od zatajenja srca i odgovarajuće savjete o minimizaciji rizika.
- Oprez kod primjene u starijih s obzirom na rizike povezane s dobi (osobito karcinom mokraćnog mjehura, prijelome i zatajenje srca).

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Incesync 25 mg/30 mg filmom obložene tablete

alogliptin/pioglitazon

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata) i 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta

14 filmom obloženih tableta

28 filmom obloženih tableta

30 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

98 filmom obloženih tableta

100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/842/019 10 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/020 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/021 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/022 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/023 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/024 60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/025 90 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/026 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/027 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Incesync 25 mg/30 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Incesync 25 mg/30 mg tablete

alogliptin/pioglitazon

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Incesync 25 mg/45 mg filmom obložene tablete

alogliptin/pioglitazon

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 25 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata) i 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/842/028 10 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/029 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/030 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/031 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/032 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/033 60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/034 90 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/035 98 filmom obloženih tableta
EU/0/00/000/036 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Incesync 25 mg/45 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Incesync 25 mg/45 mg tablete

alogliptin/pioglitazon

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete

alogliptin/pioglitazon

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata) i 30 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/842/001 10 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/002 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/003 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/004 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/005 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/006 60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/007 90 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/008 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/009 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Incesync 12,5 mg/30 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Incesync 12,5 mg/30 mg tablete

alogliptin/pioglitazon

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete

alogliptin/pioglitazon

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna tableta sadrži 12,5 mg alogliptina (u obliku alogliptinbenzoata) i 45 mg pioglitazona (u obliku pioglitazonklorida)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/842/010 10 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/011 14 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/012 28 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/013 30 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/014 56 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/015 60 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/016 90 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/017 98 filmom obloženih tableta
EU/1/13/842/018 100 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Incesync 12,5 mg/45 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Incesync 12,5 mg/45 mg tablete

alogliptin/pioglitazon

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Incesync 25 mg/30 mg filmom obložene tablete
Incesync 25 mg/45 mg filmom obložene tablete
Incesync 12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete
Incesync 12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete
alogliptin/pioglitazon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Incesync i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Incesync
3. Kako uzimati Incesync
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Incesync
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Incesync i za što se koristi

Što je Incesync

Incesync sadrži dva različita lijeka koji se zovu alogliptin i pioglitazon u jednoj tableti:

- alogliptin pripada skupini lijekova pod nazivom DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil peptidaze-4). Alogliptin djeluje tako da podiže razine inzulina u tijelu nakon obroka i smanjuje razinu šećera u krvi.
- pioglitazon pripada skupini lijekova pod nazivom tiazolidindioni. On pomaže tijelu da bolje iskoristi inzulin kojeg stvara.

Obje ove skupine lijekova su „oralni antidiabetici“.

Za što se Incesync koristi

Incesync se koristi za snižavanje razina šećera u krvi u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Šećerna bolest tipa 2 zove se i inzulin neovisni dijabetes melitus.

Incesync se uzima kad se šećer u krvi ne može odgovarajuće kontrolirati dijetom, tjelovježbom i drugim antidiabetičkim lijekovima poput pioglitazona, ili pioglitazona i metformina uzetih zajedno. Liječnik će provjeriti djelovanje lijeka Incesync 3 do 6 mjeseci nakon što ga počnete uzimati.

Ako već uzimate alogliptin i pioglitazon kao zasebne tablete, Incresync ih može zamijeniti u jednoj tableti.

Važno je da nastavite slijediti savjete o dijeti i tjelovježbi koje ste dobili od medicinske sestre ili liječnika.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Incresync

NEMOJTE uzimati Incresync:

- ako ste alergični na alogliptin, pioglitazon ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste imali ozbiljnu alergijsku reakciju na bilo koji drugi lijek koji uzimate radi kontrole šećera u krvi. Simptomi ozbiljne alergijske reakcije mogu uključivati: osip, izdignute crvene mrlje na koži (koprivnjača), oticanje lica, usnica, jezika i grla što može uzrokovati teškoće pri disanju ili gutanju.
- ako imate zatajenje srca ili ste prije imali zatajenje srca.
- ako imate bolest jetre.
- ako imate dijabetičku ketoacidozu (ozbiljna komplikacija loše kontrolirane šećerne bolesti). Simptomi uključuju izrazitu žeđ, često mokrenje, gubitak teka, mučninu ili povraćanje te brzi gubitak težine.
- ako imate ili ste ikada imali rak mokraćnog mjehura.
- ako imate krv u mokraći koju liječnik nije provjerio. Ne uzimajte Incresync i čim prije se javite liječniku radi pretrage mokraće.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Incresync:

- ako imate šećernu bolest tipa 1 (tijelo ne stvara inzulin)
- ako uzimate drugi antidijabetički lijek poznat kao „sulfonilureja“ (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid) ili inzulin
- ako patite od srčane bolesti ili zadržavanja tekućine. Ako uzimate protuupalne lijekove koji također mogu prouzročiti zadržavanje tekućine i oticanje, morate o tome obavijestiti svog liječnika.
- ako ste starije dobi i uzimate inzulin, jer možda imate povećani rizik srčanih problema.
- ako imate probleme s jetrom ili bubrezima. Prije nego što počnete uzimati ovaj lijek uzet će Vam uzorak krvi da bi se provjerila funkcija Vaše jetre i bubrega. Ta će se pretraga ponavljati u redovitim razmacima. U slučaju bolesti bubrega, liječnik će možda smanjiti dozu Incresynca.
- ako imate posebnu vrstu dijabetičke očne bolesti koja se zove makularni edem (otok stražnjeg dijela oka).
- ako imate ciste na jajnicima (sindrom policističnih jajnika). Kad uzimate Incresync možete ponovno imati ovulaciju pa mogućnost trudnoće može biti povećana. Ako se to odnosi na Vas, koristite odgovarajuću kontracepciju kako biste izbjegli mogućnost neplanirane trudnoće.
- ako ste imali alergijske reakcije na bilo koje druge lijekove za kontrolu šećera u krvi. Simptomi mogu uključivati generalizirani svrbež i osjećaj vrućine koji posebice zahvaća tjeme, usta, grlo, dlanove ruku i tabane nogu (Stevens-Johnsonov sindrom)
- ako imate ili ste imali bolest gušterače.

U krvnim nalazima su moguća manja odstupanja u broju stanica. Liječnik će Vam objasniti nalaze.

U bolesnika, posebno u žena koje su uzimale pioglitazon primijećen je povećan broj prijeloma kostiju. Liječnik koji Vas liječi zbog šećerne bolesti će to uzeti u obzir.

Djeca i adolescenti

Incesync se ne preporučuje djeci i adolescentima u dobi do 18 godina starosti zbog nedostatka podataka u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Incesync

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebno napomenite liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- gemfibrozil (koristi se za snižavanje kolesterola)
- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze i drugih infekcija).

Potrebno je provjeriti šećer u krvi i možda će trebati promijeniti dozu Incesynca.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nema iskustava s primjenom lijeka Incesync u trudnica ili tijekom dojenja. Incesync se ne smije koristiti tijekom trudnoće ili dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete imati smetnje vida dok uzimate ovaj lijek. Ako se to dogodi, ne upravljajte vozilima i strojevima. Uzimanje lijeka Incesync u kombinaciji s drugim antidijabetičkim lijekovima može uzrokovati preniske razine šećera u krvi (hipoglikemija), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Incesync sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego što uzmete Incesync.

3. Kako uzimati Incesync

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će Vam reći koliko Incesynca morate uzimati i trebate li promijeniti količinu drugih lijekova koje uzimate.

Najveća preporučena dnevna doza je jedna tableta od 25 mg/45 mg.

Tabletu progutajte cijelu s vodom. Ovaj lijek možete uzeti s hranom ili bez nje.

Bolesnici s bubrežnom bolesti

Ako imate probleme s bubrežima, liječnik će možda propisati nižu dozu.

Ako se pridržavate dijabetičke dijetete, trebate nastaviti s dijetom dok uzimate Incesync.

Provjeravajte tjelesnu težinu u redovitim vremenskim razmacima. Ako Vam se tjelesna težina poveća, obavijestite o tome liječnika.

Ako uzmete više Incesynca nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, ili ako netko drugi ili dijete uzme Vaš lijek, odmah se obratite liječniku ili se javite najbližoj Hitnoj službi. Ponesite sa sobom ovu uputu ili nekoliko tableta kako bi liječnik točno znao što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Incresync

Ako ste zaboravili uzeti tabletu, uzmite je čim se sjetite. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Incresync

Ne prekidajte liječenje lijekom Incresync bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Nakon prekida liječenja mogu porasti razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

PREKINITE uzimanje Incresynca i odmah se javite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih **ozbiljnih nuspojava**:

Često (može se javiti kod manje od 1 na 10 osoba):

- **iznenadna i jaka bol u kostima ili nepokretnost** (posebno u žena).

Manje često (mogu se pojaviti kod do 1 na 100 osoba)

- **Simptomi raka mokraćnog mjehura** uključujući krv u mokraći, bol pri mokrenju ili neodgodivu potrebu za mokrenjem.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- **Alergijska reakcija.** Simptomi mogu uključivati: osip, koprivnjaču, teškoće pri gutanju ili disanju, oticanje usnica, lica, grla ili jezika, te osjećaj nesvjestice.
- **Teška alergijska reakcija:** oštećenja ili mrlje na koži, koje mogu napredovati do rana okruženih blijedim ili crvenim prstenovima, stvaranje mjehura i/ili ljuštenje kože, moguće sa simptomima poput svrbeža, vrućice, općeg lošeg osjećanja, bolnih zglobova, problema s vidom, pečenja, boli ili svrbeža očiju, te rana po sluznici usta (Stevens-Johnsonov sindrom i *Erythema multiforme*).
- **Jaka i ustrajna bol** u trbuhu (u području želuca) koja može sezati do leđa, kao i mučnina i povraćanje, što može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Savjetujte se s liječnikom ako primijetite sljedeće nuspojave:

Česte:

- **Simptomi niskog šećera u krvi** (hipoglikemija) mogu se javiti ako se Incresync uzima u kombinaciji s inzulinom ili sulfonilurejama (npr. glipizid, tolbutamid, glibenklamid). **Simptomi mogu uključivati:** drhtavicu, znojenje, tjeskobu, zamućen vid, trnce u usnicama, bljedilo, promjene raspoloženja i osjećaj smetenosti. Šećer u krvi može pasti ispod normalne razine, ali može se ponovno povisiti uzimanjem šećera. Preporučuje se da uz sebe imate kocke šećera, slatkiše, kekse ili slatki voćni sok.
- simptomi nalik prehladi ili gripi poput grlobolje i punog ili začepljenog nosa
- svrbež kože
- glavobolja
- bol u trbuhu
- proljev
- probavne tegobe, žgaravica
- mučnina
- bol u mišićima
- teškoće sa spavanjem

- osjećaj utrnulosti u bilo kojem dijelu tijela
- zamućen ili iskrivljen vid
- povećanje težine
- otečene ili podbuhle ruke ili noge.

Manje česte:

- osip

Nepoznato:

- smetnje vida (uzrokovane stanjem pod nazivom makularni edem)
- problemi s jetrom poput mučnine ili povraćanja, boli u trbuhu, neobičnog ili neobjašnjivog umora, gubitka teka, tamne mokraće ili žutila kože i bjeloočnica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Incresync

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i na blisteru iza „Rok valjanosti“/ EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja. Čuvajte ga u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Incresync sadrži

- **Djelatne tvari** su alogliptin i pioglitazon.

Svaka filmom obložena tableta od 25 mg/30 mg sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 25 mg alogliptina i 30 mg pioglitazona.

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, laktoza hidrat, hipromeloza, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Svaka filmom obložena tableta od 25 mg/45 mg sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 25 mg alogliptina i 45 mg pioglitazona.

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, laktoza hidrat, hipromeloza, talk, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak i crni željezov oksid (E172).

Svaka filmom obložena tableta od 12,5 mg/30 mg sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 12,5 mg alogliptina i 30 mg pioglitazona.

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, laktoza hidrat, hipromeloza, talk, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak, karnauba vosak i glicerolmonooleat.

Svaka filmom obložena tableta od 12,5 mg/45 mg sadrži alogliptinbenzoat i pioglitazonklorid koji odgovaraju 12,5 mg alogliptina i 45 mg pioglitazona.

- **Drugi sastojci** su: manitol, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, laktoza hidrat, hipromeloza, talk, titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), makrogol 8000, šelak, karnauba vosak i glicerolmonooleat.

Kako Incresync izgleda i sadržaj pakiranja

- Incresync 25 mg/30 mg filmom obložene tablete (tablete) su okrugle (promjera oko 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete boje breskve, s oznakama „A/P“ i „25/30“ otisnutim sivom tintom na jednoj strani.
- Incresync 25 mg/45 mg filmom obložene tablete (tablete) su okrugle (promjera oko 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete crvene boje, s oznakama „A/P“ i „25/45“ otisnutim sivom tintom na jednoj strani.
- Incresync 12,5 mg/30 mg filmom obložene tablete (tablete) su okrugle (promjera oko 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete svijetle boje breskve, s oznakama „A/P“ i „12.5/30“ otisnutim crvenom tintom na jednoj strani.
- Incresync 12,5 mg/45 mg filmom obložene tablete (tablete) su okrugle (promjera oko 8,7 mm), bikonveksne filmom obložene tablete blijedo crvene boje, s oznakama „A/P“ i „12.5/45“ otisnutim crvenom tintom na jednoj strani.

Incresync je dostupan u blister pakiranjima koja sadrže 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

Proizvođač

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva
"Takeda" UAB
Tel: +370 521 09 070
info@nycomed.lt

България
Такеда България
Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234722722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf/Tel: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: ++372 6177 669
info@nycomed.ee

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 56 61 48 48

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda
Tel: +45 46 77 11 11

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@nycomed.no

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. +48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: +351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.